

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hepsera 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg adefoviiridipivoksiilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 107,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit.

Valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä, tasaisia, viistoreunaisia tabletteja, joiden halkaisija on 7 mm ja joiden yhdellä puolella on kaiverrus ”GILEAD” ja ”10” ja toisella tyylitelty kuva maksasta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hepsera on tarkoitettu kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon aikuisilla, joilla on:

- maksasairaus ja viitteitä aktiivisesta virusten replikaatiosta, pysyvästi kohonneet seerumin alaniiniaminotransferaasiarvot (S-ALAT) sekä histologisia viitteitä aktiivisesta maksatulehduksesta ja fibroosista ilman vajaatoimintaa. Hepsera-hoidon aloittamista tulee harkita vain, kun käytettävissä ei ole vaihtoehtoista antiviraalista lääkettä, jonka geneettinen este resistenssin kehittymiselle on voimakkaampi, tai sellainen ei sovellu käytettäväksi (ks. kohta 5.1).
- maksasairaus, johon liittyy vajaatoiminta, yhdistelmänä sellaisen toisen lääkkeen kanssa, joka ei ole Hepsera-valmisteelle ristiresistentti.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon.

Annostus

Aikuiset

Hepsera-valmisteen suositeltu annos on 10 mg (yksi tabletti) kerran päivässä suun kautta ruoan kanssa tai ilman.

Annostusta ei saa ylittää.

Suotuisinta hoitoaikaa ei tunneta. Hoitovasteen ja pitkäaikaisvaikutusten kuten hepatosellulaarisen syövän tai kompensoimattoman kirroosin välistä yhteyttä ei tunneta.

Potilaille, joilla on maksasairaus, johon liittyy vajaatoimintaa, adefoviiriä tulee aina käyttää yhdistelmänä sellaisen toisen lääkkeen kanssa, joka ei ole adefoviirille ristiresistentti. Näin voidaan pienentää resistenssin riskiä ja vähentää virusten määrää nopeasti.

Potilaita tulee tarkkailla kuuden kuukauden välein hepatiitti B:n biokemiallisten, virologisten ja serologisten merkkien suhteen.

Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita seuraavissa tapauksissa:

- HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 6-12 kuukautta HBe-serokonversion (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä) vahvistuksen jälkeen tai HBs-serokonversioon tai tehon menetykseen saakka (ks. kohta 4.4). S-ALAT- ja seerumin HBV DNA-tasoja on seurattava säännöllisesti hoidon keskeyttämisen jälkeen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon menetyksestä. Hoidon jatkuessa yli 2 vuotta suositellaan säännöllistä uudelleen arviointia, jotta vahvistetaan valitun hoidon jatkamisen edelleen sopivan potilaalle.

Hoidon keskeyttämistä ei suositella potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa aiheuttava sairaus tai kirroosi (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Ei ole saatavilla tietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa annossuosituksia yli 65-vuotiaille (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Adefoviiri eliminoiduu munuaisten kautta erittymällä ja annosväliä joudutaan muuttamaan potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Munuaisten toiminnan mukaan suositeltua annosväliä ei saa ylittää (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosvälin muutosehdotus perustuu vähäisiin tietoihin loppuvaiheen munuaissairautta (*End Stage Renal Disease, ESRD*) sairastavista potilaista eikä välttämättä ole suotuisin.

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30–49 ml/min

On suositeltavaa antaa näille potilaille adefoviiridipivoksiilia (yksi 10 mg:n tabletti) 48 tunnin välein. Näiden annosvälien muuntelusuositusten turvallisuudesta ja tehosta on ainoastaan vähän tietoja. Siitä syystä näiden potilaiden kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, ja dialyysipotilaat

Ei ole olemassa turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja, jotka tukisivat adefoviiridipivoksiilin käyttöä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Sen vuoksi adefoviiridipivoksiilin käyttöä ei suositella näillä potilailla ja sitä tulee harkita ainoastaan, mikäli mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi. Näissä tapauksissa käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella arvioidaan, että potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 10-29 ml/mg, adefoviiridipivoksiilia (yksi 10 mg:n tabletti) voidaan antaa 72 tunnin välein; hemodialyysiä saaville potilaille adefoviiridipivoksiilia (yksi 10 mg:n tabletti) voidaan antaa 7 vuorokauden välein 12 tunnin pituisen jatkuvan dialyysin jälkeen (tai 3 dialyysijakson jälkeen, joista kukin kestää 4 tuntia). Näitä potilaita tulee seurata tarkoin mahdollisten haittavaikutusten varalta ja tehon säilymisen varmistamiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Annosvälisuosituksia ei ole käytettävissä potilaille, jotka käyttävät muita dialyysimuotoja (esim. avohoidossa peritoneaalidialyysihoitoa saavat potilaat) eikä potilaille, jotka eivät saa hemodialyysihoitoa ja joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on kliininen resistenssi

Potilaita, jotka eivät reagoi lamivudiinihoitoon, ja potilaita, joilla esiintyy HBV ja sen kanssa viitteitä resistenssistä lamivudiinille (rtL180M:n, rtA181T:n ja/tai rtM204I/V:n mutaatiot), ei tulisi hoitaa adefoviiridipivoksiililla monoterapiana adefoviiri-resistenssin riskin pienentämiseksi. Adefoviiria voidaan käyttää yhdessä lamivudiinin kanssa potilailla, jotka eivät reagoi lamivudiinihoitoon, ja potilailla, joilla esiintyy HBV rtL180M:n ja/tai rtM204I/V:n mutaation kanssa. Potilaille, joilla esiintyy HBV rtA181T:n mutaation kanssa, tulee kuitenkin harkita vaihtoehtoisia hoitoja heikentyneen adefoviiriherkkyyden riskin vuoksi (ks. kohta 5.1).

Resistenssin riskin pienentämiseksi adefoviiridipivoksiilia monoterapiana saavilla potilailla tulisi harkita hoidon muuttamista, jos seerumin HBV DNA-arvo pysyy yli 1 000 kopiota/ml vuoden kuluttua hoidosta tai sen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Hepsera-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.1. Hepsera-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18 vuoden ikäisille lapsille.

Antotapa

Hepsera-tabletit tulee ottaa kerran päivässä suun kautta ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Potilaille on syytä kertoa, että adefoviiridipivoksiilin ei ole todettu vähentävän hepatiitti B -viruksen tarttumisriskiä muihin ihmisiin, minkä vuoksi asianmukaisia varotoimia on edelleen noudatettava.

Munuaisten toiminta

Adefoviiri erittyy munuaisten kautta suodattamalla munuaiskeräsistä ja aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Adefoviiridipivoksiilihoito saattaa aiheuttaa munuaisten toiminnan heikentymistä. Pitkäaikainen adefoviiridipivoksiilihoito saattaa suurentaa munuaisten toiminnan heikentymisen riskiä. Vaikka munuaisten toiminnan heikentymisen riski on pieni potilailla, joiden munuaistoiminta on riittävä, se on erityisen merkittävä sekä potilailla, joilla on riski saada tai joilla ennestään on munuaisten toimintahäiriö, että potilailla, jotka käyttävät munuaisten toimintaan mahdollisesti haitallisesti vaikuttavia lääkevalmisteita.

Kreatiniinipuhdistuman laskeminen on suositeltavaa kaikilla potilailla ennen adefoviiridipivoksiilihoidon aloittamista ja potilaiden munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa ja seerumin fosfaattiarvoja) tulee tarkkailla neljän viikon välein ensimmäisen vuoden aikana ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein. Jos potilaalla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, on harkittava munuaistoiminnan tiheämpää tarkkailua.

Potilailla, joilla ilmenee munuaisten vajaatoiminta ja joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai maksakirroosi, adefoviirin annosvälin muuttamista tai B -hepatiittihoidon vaihtamista toiseen hoitoon tulee harkita. Kroonisen B -hepatiitin hoidon keskeyttämistä ei suositella näiden potilaiden kohdalla.

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30-49 ml/min

Adefoviiridipivoksiilin annosväli tulee sovittaa näillä potilailla (ks. kohta 4.2). Lisäksi munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin niin usein kuin kunkin potilaan terveydentila sitä edellyttää.

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, ja dialyysipotilaat

Adefoviiridipivoksiilia ei suositella potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Adefoviiridipivoksiilin antoa näille potilaille ei suositella ja sitä tulee harkita

ainoastaan, mikäli mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi. Mikäli hoitoa adefoviiridipivoksiililla pidetään välttämättömänä, annosväli tulee sovittaa (ks. kohta 4.2). Näitä potilaita tulee seurata tarkoin mahdollisten haittavaikutusten varalta ja tehon säilymisen varmistamiseksi.

Potilaat, jotka käyttävät munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavia lääkevalmisteita
Adefoviiridipivoksiilia ei tule antaa samanaikaisesti tenofoviirisoproksiilifumaraatin (Viread) kanssa.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, jotka saattavat vaikuttaa munuaisten toimintaan tai jotka erittyvät munuaisten kautta (esim. siklosporiini ja takrolimuusi, suonensisäiset aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, pentamidiini, vankomysiini tai lääkevalmisteet, jotka erittyvät saman munuaistransportterin hOAT1:n (*human Organic Anion Transporter 1*) kautta kuten sidofoviiri). 10 mg adefoviiridipivoksiilin samanaikainen annostelu näiden lääkevalmisteiden kanssa potilailla saattaa nostaa joko seerumin adefoviiripitoisuuksia tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia. Näiden potilaiden munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin niin usein kuin kunkin potilaan terveydentila sitä edellyttää.

Munuaisia koskevista turvallisuusohjeista potilailla, joilla on lamivudiinille resistentti HBV ennen maksansiirtoa ja sen jälkeen, ks. kohta 4.8.

Maksan toiminta

Kroonisen hepatiitti B -infektion spontaanit pahenemiset ovat suhteellisen yleisiä ja niille ovat ominaisia ohimenevät S-ALAT-arvojen nousut. Virushoidon aloittamisen jälkeen S-ALAT saattaa joillakin potilailla nousta samanaikaisesti HBV DNA-tasojen laskun kanssa. Potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa, S-ALAT-nousuihin ei yleensä liity seerumin bilirubiinipitoisuuksien nousua eikä maksan vajaatoiminnan ilmaantumista (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai maksakirroosi, saattaa olla suurempi maksan vajaatoiminnan vaara hepatiitin pahenemisvaiheen jälkeen, mikä saattaa johtaa kuolemaan. Näiden potilaiden kohdalla, mukaan lukien potilaat, joilla on dekompensoitu maksasairaus, ei suositella hoidon keskeyttämistä ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Munuaisten vajaatoiminnasta näillä potilailla, ks. *Munuaisten toiminta*.

Jos hoidon keskeyttäminen on välttämätöntä, potilaita on seurattava tarkoin useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen, koska hepatiitin pahenemista on ilmennyt 10 mg adefoviiridipivoksiilihoidon päättymisen jälkeen. Nämä pahenemiset esiintyivät ilman HBeAg-serokonversiota ja ne ilmenivät kohonneina S-ALAT- ja seerumin HBV DNA-arvoina. Kohonneisiin S-ALAT-arvoihin potilailla, joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja jotka olivat saaneet 10 mg adefoviiridipivoksiilia, ei liittynyt maksan vajaatoimintaan viittaavia kliinisiä merkkejä tai laboratorioarvojen muutoksia. Potilaita tulee seurata tarkoin hoidon lopettamisen jälkeen. Useimmat pahenemistapaukset esiintyivät 12 viikon sisällä 10 mg adefoviiridipivoksiilihoidon päättymisestä.

Laktaattiasidoosi ja vaikea hepatomegalia, joihin liittyy maksan rasvoittuminen

Laktaattiasidoositapauksia (ilman hypoksemiaa), joskus kuolemaan johtavia, joihin yleensä liittyy vaikea hepatomegalia ja maksan rasvoittuminen, on raportoitu nukleosidianalogien käytön yhteydessä. Koska adefoviiri on rakenteellista sukua nukleosidianalogeille, tätä riskiä ei voida sulkea pois. Nukleosidianalogihoito on lopetettava, jos aminotransferaasiarvot suurenevat äkillisesti, potilaalla ilmenee progressiivinen hepatomegalia tai tuntemattomasta syystä johtuva metabolinen/laktaattiasidoosi. Lievät ruoansulatusoireet kuten pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu saattavat olla merkkejä laktaattiasidoosin kehittymisestä. Vaikeisiin, joskus kuolemaan johtaviin tapauksiin, liittyy pankreatiitti, maksan vajaatoiminta/maksan rasvoittuminen, munuaisten vajaatoiminta ja kohonneet seerumin laktaattiarvot. Varovaisuutta on noudatettava määrätessä nukleosidianalogeja potilaille (erityisesti ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita tunnettuja maksatautien riskitekijöitä. Näitä potilaita on seurattava tarkoin.

Hoidosta johtuvien kohonneiden transaminaasiarvojen ja mahdollisesti laktaattiasidoosiin liittyvien nousujen erottamiseksi toisistaan lääkärin tulisi varmistaa, että ALAT-arvojen muutoksiin liittyy muiden krooniseen hepatiitti B:hen liittyvien laboratorioarvojen paraneminen.

Samanaikainen hepatiitti C- tai D-infektio

Adefoviiridipivoksiilin tehosta ei ole olemassa tietoa potilailla, joilla on samanaikaisesti hepatiitti C tai D.

Samanaikainen HIV-infektio

10 mg adefoviiridipivoksiilin turvallisuudesta ja tehosta on saatavissa vähäisesti tietoa potilailla, joilla samanaikaisesti on krooninen hepatiitti B- ja HIV-infektio. Tähän mennessä ei ole viitteitä siitä, että päivittäin annosteltu 10 mg adefoviiridipivoksiili aiheuttaisi siihen liittyviä HIV:n käänteiskopioijaentsyymien mutaatioita. Siitä huolimatta on olemassa adefoviirille resistenttien ja muille antiviraalisille lääkevalmisteille mahdollisesti ristiresistenttien HIV-kantojen valikoitumisen vaara.

Mikäli mahdollista hepatiitti B -infektion hoito adefoviiridipivoksiilillä potilaalla, jolla on myös HIV-infektio, tulee rajata niihin tapauksiin, joissa HIV RNA on hallinnassa. 10 mg adefoviiridipivoksiilihoidon ei ole todettu estävän HI-viruksen replikaatiota tehokkaasti eikä sitä niin ollen pidä käyttää HIV-infektion hallintaan.

Iäkkäät

Kliininen kokemus yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidosta on hyvin vähäistä. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä adefoviiridipivoksiilia iäkkäille ottaen huomioon, että heikentynyt munuaisten tai sydämen toiminta on yleisempää näillä potilailla ja että muiden sairauksien yhtäaikainen esiintyminen tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on yleisempää iäkkäillä kuin nuorilla.

Resistenssi

Resistenssi adefoviiridipivoksiilille (ks. kohta 5.1) voi johtaa viruskuorman nousemiseen uudelleen, mikä saattaa johtaa hepatiitti B -infektion pahenemiseen sekä heikentyneen maksan toiminnan yhteydessä maksan vajaatoimintaan ja mahdollisesti kuolemaan. Virologista vastetta tulee seurata tarkoin adefoviiridipivoksiililla hoidetuilla potilailla HBV DNA-arvon mittauksella 3 kuukauden välein. Jos viruskuorma nousee uudelleen, on tehtävä resistenssimääritys. Jos resistenssi ilmaantuu, on muutettava hoitoa.

Hepsera sisältää laktoosimonohydraattia. Siitä syystä harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasin puutosta (*Lapp lactase deficiency*) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Adefoviirin ja muiden lääkevalmisteiden CYP450-välitteisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni sekä *in vitro*-tutkimustulosten perusteella, joiden mukaan adefoviiri ei vaikuttanut niihin CYP-isoentsyymeihin, joiden tiedetään vaikuttavan lääkeaineiden metaboliaan ihmisessä, että tunnetun adefoviirin poistumisreitien perusteella. Maksansiirtopotilailla tehty kliininen tutkimus osoitti, että farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiinny annosteltaessa adefoviiridipivoksiilia 10 mg kerran päivässä samanaikaisesti pääasiassa CYP450-järjestelmän kautta metaboloituvan immunosuppressantin takrolimuusin kanssa. Farmakokineettistä yhteisvaikutusta adefoviirin ja immunosuppressantin siklosporiinin kanssa pidetään myös epätodennäköisenä koska siklosporiinin metaboliareitti on sama kuin takrolimuusin. Ottaen huomioon kuitenkin, että takrolimuusi ja siklosporiini voivat vaikuttaa munuaisten toimintaan, tarkka seuranta on suositeltava annosteltaessa toista näistä lääkkeistä samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.4).

Annosteltaessa samanaikaisesti 10 mg adefoviiridipivoksiilia ja 100 mg lamivudiinia kummankaan lääkevalmisteen farmakokineettinen profiili ei muuttunut.

Adefoviiri erittyy munuaisten kautta suodattamalla munuaiskeräsistä ja aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Tubulusten kautta erittyvien tai tubulusten toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden ja 10 mg adefoviiridipivoksiilin samanaikainen annostelu voi nostaa joko adefoviirin tai samanaikaisesti annostellun lääkevalmisteen seerumipitoisuuksia (ks. kohta 4.4).

Pegyloidun interferonin suuren farmakokineettisen vaihtelun vuoksi ei ole mahdollista tehdä lopullisia johtopäätöksiä adefoviirin ja pegyloidun interferonin samanaikaisen annostelun vaikutuksesta kummankaan lääkevalmisteen farmakokineettiseen profiiliin. Vaikka farmakokineettinen yhteisvaikutus onkin epätodennäköinen, koska näillä kahdella lääkevalmisteella on eri poistumisreitit, varovaisuus on suositeltavaa, jos molempia lääkevalmisteita annostellaan samanaikaisesti.

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Adefoviiridipivoksiilin käytön yhteydessä on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja adefoviiridipivoksiilin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suonensisäisesti toksisilla annoksilla annostellulla adefoviirillä (ks. kohta 5.3). Suun kautta annosteltaessa eläimillä ei ole todettu teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Adefoviiridipivoksiilin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Adefoviiridipivoksiilia tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti koituvan vaaran.

Koska adefoviiridipivoksiilin vaikutusta hepatiitti B -viruksen siirtymiseen äidistä lapseen ei tunneta, vastasyntyneen hepatiitti B -virustartunnan ehkäisemiseksi tulee noudattaa suositeltuja ehkäisytöitä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö adefoviiridipivoksiili ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On suositeltavaa, että adefoviiridipivoksiililla hoidetut äidit eivät imetä imeväisiään.

Hedelmällisyys

Tietoja adefoviiridipivoksiilin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu adefoviiridipivoksiilin haitallisia vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hepsera-valmisteella ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa, useimmin raportoidut haittavaikutukset 48 viikon pituisen adefoviiridipivoksiilihoidon aikana olivat astenia (13 %), päänsärky (9 %), vatsakipu (9 %) ja pahoinvointi (5 %).

Potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, enintään 203 viikkoa kestävän adefoviiridipivoksiilihoidon aikana useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat kohonneet kreatiniiniarvot (7 %) ja astenia (5 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutuksien arviointi perustuu markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta saatuun kokemukseen ja kolmeen keskeiseen kliiniseen tutkimukseen kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavilla potilailla:

- kahdessa lumelääkevertailututkimuksessa, joissa 522 potilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, sai kaksoissokkohoitomenetelmällä 10 mg adefoviiridipivoksiilia (n=294) tai lumelääkettä (n=228) 48 viikon ajan.
- avoimessa tutkimuksessa, jossa potilaita, joilla oli lamivudiiniresistentti HBV ennen maksansiirtoa (n=226) ja sen jälkeen (n=241), hoidettiin 10 mg adefoviiridipivoksiililla kerran päivässä enintään 203 viikon ajan (mediaanikesto vastaavasti 51 ja 99 viikkoa).

Ainakin mahdollisesti hoitoon liittyviä haittavaikutuksia on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan (ks. Taulukko 1). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) tai tuntematon (määritetty markkinoille tulon jälkeisessä turvallisuusseurannassa, ja saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Taulukkoyhteenveto adefoviiridipivoksiiliin liitettyistä haittavaikutuksista, jotka perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin

| Esiintyvyys | Adefoviiridipivoksiili |
|---|---|
| <i>Hermosto:</i> | |
| Yleiset: | Päänsärky |
| <i>Ruoansulatuselimistö:</i> | |
| Yleiset: | Ripuli, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi, ilmavaivat |
| Tuntematon: | Pankreatiitti |
| <i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i> | |
| Yleiset: | Ihottuma, kutina |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i> | |
| Tuntematon: | Osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ja myopatia, kumpikin liittyen proksimaaliseen tubulopatiaan |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet:</i> | |
| Hyvin yleiset: | Kohonneet kreatiniiniarvot |
| Yleiset: | Munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö, hypofosfatemia |
| Melko harvinaiset: | Proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i> | |
| Hyvin yleiset: | Astenia |

Valkoittujen haittavaikutusten kuvaus

Hepatiitin paheneminen

Kliinistä ja laboratoriokokeisiin perustuvaa näyttöä hepatiitin pahenemisesta on todettu 10 mg adefoviiridipivoksiilihoidon päätyttyä (ks. kohta 4.4).

Pitkäaikaisturvallisuustiedot potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa

Pitkäaikaisturvallisuustutkimuksessa, joka tehtiin 125 HBeAg-negatiiviselle potilaalle, jolla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, haittavaikutusprofiili ei yleisesti ottaen muuttunut 226 viikon mediaanialtistuksen jälkeen. Munuaisten toiminnassa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia. Lievästi tai kohtalaisesti kohonneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia, hypofosfatemiaa ja karnitiinipitoisuuksien laskua todettiin kuitenkin hoidon jatkuessa vastaavasti 3 %:lla, 4 %:lla ja 6 %:lla potilaista.

Pitkäaikaisturvallisuustutkimuksessa, joka tehtiin 65 HBeAg-positiiviselle potilaalle, jolla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa (234 viikon mediaanialtistuksen jälkeen), 6 potilaalla (9 %) vahvistettiin seerumin kreatiniiniarvojen kohoaminen vähintään 0,5 mg/dl:lla lähtötasosta 2 potilaan keskeyttäessä tutkimuksen kohonneen seerumin kreatiniinipitoisuuden vuoksi. Potilailla, joilla vahvistettiin kreatiniiniarvojen kohoaminen $\geq 0,3$ mg/dl viikkoon 48 mennessä, myöhäisempi vahvistettu kreatiniiniarvojen kohoamisen riski $\geq 0,5$ mg/dl oli tilastollisesti merkittävästi korkeampi. Hypofosfatemiaa ja karnitiinipitoisuuksien laskua raportoitiin 3 %:lla potilaista hoidon jatkuessa.

Markkinoille tulon jälkeisten tietojen perusteella pitkäkestoinen adefoviiridipivoksiilihoito saattaa johtaa munuaisten toiminnan etenevään muutokseen, josta seuraa munuaisten toiminnan heikentyminen (ks. kohta 4.4).

Turvallisuus potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus

Munuaistoksisuus on adefoviiridipivoksiilin turvallisuusprofiilin tärkeä ominaisuus potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus. Kliinisissä tutkimuksissa maksansiirtoa odottavista potilaista ja maksansiirron saaneista potilaista neljä prosenttia (19/467) potilaista keskeytti adefoviiridipivoksiilihoiton munuaisiin kohdistuneiden haittavaikutusten takia.

Pediatriset potilaat

Koska turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot ovat riittämättömät, Hepsera-valmistetta ei tule käyttää alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kahden viikon päivittäinen 500 mg adefoviiridipivoksiiliannostus ja 12 viikon päivittäinen 250 mg annostus aiheuttivat edellä lueteltuja gastrointestinaalisia haittavaikutuksia ja ruokahaluttomuutta.

Yliannostuksen tapahtuessa potilasta on tarkkailtava myrkytyksen varalta ja tavanomaista oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa.

Adefoviiri on poistettavissa hemodialyysillä. Adefoviirin hemodialyysipuhdistuman mediaani on 104 ml/min. Adefoviirin poistumista peritoneaaldialyysillä ei ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nukleosidi- ja nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät, ATC-koodi: J05AF08.

Vaikutusmekanismi

Adefoviiridipivoksiili on suun kautta otettava adefoviirin esimuoto, adenosiinimonofosfaatin asyklinen nukleotidifosfaattianalogi, joka kulkeutuu aktiivisesti nisäkkäiden soluihin, joissa isäntäentsyymit muuttavat sen adefoviiridifosfaatiksi. Adefoviiridifosfaatti estää virusten polymeraasia kilpailamalla suorasta sitoutumisesta elimistön oman aineen (deoksiadenosiinifosfaatti) kanssa ja yhdistyessään viruksen DNA:an aiheuttaa DNA-ketjun päättymisen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Adefoviiridifosfaatti estää selektiivisesti HBV DNA polymeraasia ihmisen DNA-polymeeraasien α , β ja γ estoon tarvittavia pitoisuuksia 12, 700 ja 10 kertaa alhaisemmilla pitoisuuksilla. Adefoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 12-36 tuntia sekä aktivoituissa että levossa olevissa imusoluissa.

Adefoviiri tehoa hepadnavirusiin *in vitro* mukaan lukien kaikki lamivudiiniresistentit HBV:n muodot (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), famsikloviiriin liittyvät mutaatiot (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S tai rtV207I) ja mutaatiot rtT128N ja rtW153Q (HBV *immunoglobulin escape mutations*) sekä hepadnavirusten replikaation *in vivo*-eläinmalleissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Adefoviiridipivoksiilin hyödyn osoitus perustuu histologisiin, virologisiin, biokemiallisiin ja serologisiin vasteisiin aikuisilla, joilla on:

- HBeAg-positiivinen ja HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa
- Lamivudiiniresistentti HBV sekä maksasairaus ilman vajaatoimintaa tai vajaatoiminnalla, mukaan lukien potilaat ennen maksansiirtoa ja maksansiirron jälkeen tai potilaat, joilla on samanaikainen HIV-infektio. Useimmissa näistä tutkimuksista adefoviiridipivoksiili 10 mg lisättiin lamivudiinihoitoon potilailla, joilla lamivudiini ei tehonnut.

Näissä kliinisissä tutkimuksissa potilailla oli virusten replikaatiota (HBV DNA \geq 100 000 kopiota/ml) ja kohonneet ALAT-arvot (\geq 1,2 x normaalin yläraja (*Upper Limit of Normal = ULN*)).

Kokemukset potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa

Kahdessa lumelääkevertailututkimuksessa (yhteensä 522 potilasta) HBeAg-positiivisilla tai HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, merkittävästi useammalla potilaalla ($p < 0,001$) 10 mg adefoviiridipivoksiiliannosryhmissä (vastaavasti 53 ja 64 %) todettiin histologinen paraneminen lähtötasosta viikolla 48 lumelääkeryhmiin verrattuna (vastaavasti 25 ja 33 %). Paraneksen kriteerinä pidettiin kahden tai useamman yksikön laskua lähtötasosta Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman samanaikaista huononemista Knodellin fibroosipisteytyksessä. Histologista paranemista todettiin lähtötason demografisista ominaisuuksista ja hepatiitti B -statuksesta riippumatta mukaan lukien aiempi alfa-interferoni-hoito. Lähtötason korkeat ALAT-arvot (≥ 2 x ULN) ja Knodell Histology Activity Index (HAI)-pisteet (≥ 10) sekä alhaiset HBV DNA-arvot ($< 7,6 \log_{10}$ kopiota/ml) liittyivät suurempaan histologiseen paranemiseen. Sökkoutetut, pisteytetyt analyysit lähtötilan ja viikon 48 nekroinflammatorisesta aktiivisuudesta ja fibroosista osoittivat, että 10 mg adefoviiridipivoksiiliannoksen saaneilla potilailla sekä nekroinflammatoriset että fibroosipisteet paranivat lumelääkityihin potilaisiin verrattuna.

Fibroosisa tapahtuneen muutoksen arviointi 48 viikon hoidon jälkeen Knodellin pisteytyksellä vahvistaa, että fibroosin regressiota esiintyi enemmän ja progressiota vähemmän 10 mg adefoviiridipivoksiiliannoksen saaneilla potilailla kuin lumelääkityillä potilailla.

Kummassakin edellä mainitussa tutkimuksessa 10 mg adefoviiridipivoksiilihoito laski merkittävästi seerumin HBV DNA-arvoja (3,52 ja 3,91 \log_{10} kopiota/ml vs. 0,55 ja 1,35 \log_{10} kopiota/ml), suuremmalla osalla potilaista ALAT-arvot normalisoituivat (48 ja 72 % vs. 16 ja 29 %) tai suuremmalla osalla potilaista seerumin HBV DNA-arvot olivat alle määrittäysrajan (< 400 kopiota/ml Roche Amplicor Monitor PCR -analyysi) (21 ja 51 % vs. 0 %) lumelääkeryhmään verrattuna. HBeAg-positiivisilla potilailla suoritettua tutkimuksessa HBeAg-serokonversiota (12 %) ja HBeAg-katoa (24 %) todettiin merkittävästi useammin potilailla, jotka saivat 10 mg adefoviiridipivoksiilia kuin lumelääkityillä potilailla (vastaavasti 6 % ja 11 %) 48 viikon hoidon jälkeen.

HBeAg-positiivisten tutkimuksessa hoidon jatkuessa yli 48 viikkoa seerumin HBV DNA-tasot laskivat edelleen ja niiden potilaiden määrä, joilla todettiin ALAT-arvojen normalisoitumista, HBeAg-katoa ja serokonversiota, nousi.

Adefoviiridipivoksiilia (0-48 viikkoa) saavia HBeAg-negatiivisia tutkimuspotilaita satunnaistettiin sokkoutetusti jatkamaan adefoviiridipivoksiililääkitystä tai saamaan lumelääkettä seuraavat 48 viikkoa. Viikolla 96 10 mg adefoviiridipivoksiililla jatkavilla potilailla seerumin HBV oli edelleen alhainen säilyen viikolla 48 havaitulla alennetulla tasolla. Yli kahdella kolmasosalla potilaista seerumin HBV DNA-tason lasku liittyi ALAT-arvojen normalisoitumiseen. Useimmilla potilailla, joiden adefoviiridipivoksiilihoito lopetettiin, seerumin HBV DNA- ja ALAT-tasot palautuivat lähelle lähtötasoja.

Ishak-pisteytyksen mukaan 96 viikon adefoviiridipivoksiilihoito paransi maksafibroosipisteitä lähtötilanteesta (mediaanimuutos: $\Delta = -1$). Knodellin fibroosipisteytyksen mukaan ryhmien välillä ei todettu eroja fibroosipisteen mediaanin suhteen.

HBeAg-negatiivisten tutkimuksessa ensimmäisten 96 viikon hoidon saaneille potilaille, jotka viikosta 49 viikkoon 96 olivat saaneet adefoviiridipivoksiilia, tarjottiin mahdollisuus saada avoimen tutkimuksen puitteissa adefoviiridipivoksiilia tutkimusviikon 97 ja 240 välisenä aikana. Seerumin HBV DNA-arvot olivat edelleen alle määrittäysrajan ja ALAT-arvot normalisoituivat noin kahdella kolmasosalla potilaista enintään 240 viikkoa jatkuneen adefoviiridipivoksiilihoidon jälkeen. Ishak-pisteytyksessä todetut muutokset osoittivat kliinisesti ja tilastollisesti merkittävää fibroosin paranemista adefoviiridipivoksiilihoidon alusta tutkimuksen loppuun (viikko 240) (mediaanimuutos: $\Delta = -1$). Tutkimuksen loppuun mennessä 7/12 potilaasta (58 %), joilla lähtötilanteessa oli ollut fibroosia tai kirroosia, jossa oli sidekudoksen liikakasvua, Ishak-pisteet paranivat ≥ 2 pisteellä. Viidellä potilaalla kehittyi HBsAg-serokonversio (HBsAg-negatiivisuus/HBsAb-positiivisuus), joka myös säilyi.

Kokemukset potilailla, joilla on lamivudiiniresistentti HBV ennen maksansiirtoa ja sen jälkeen
Kliinisessä tutkimuksessa 394 potilaalla, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja lamivudiiniresistentti HBV (ennen maksansiirtoa (n=186) ja maksansiirron jälkeen (n=208)), 10 mg adefoviiridipivoksiilihoito johti seerumin HBV DNA:n mediaanilaskuun vastaavasti 4,1 ja 4,2 log₁₀ kopiota/ml viikolla 48. Ennen maksansiirtoa 77/109 (71 %) potilaalla ja maksansiirron jälkeen 64/159 (40 %) potilaalla HBV DNA-arvot olivat alle määrittäysrajan viikolla 48 (< 1 000 kopiota/ml Roche Amplicor Monitor PCR -analyysi). 10 mg adefoviiridipivoksiilihoito oli yhtä tehokas lähtötason lamivudiiniresistenttien HBV DNA-polymeraasientsyymien mutaatioiden muodosta riippumatta. Child-Pugh-Turcotte-pisteet paranivat tai tasaantuivat. ALAT, albumiini, bilirubiini ja protrombiinikaika normalisoituivat viikolla 48 51-85 %:lla potilaista.

Ennen maksansiirtoa 25/33 (76 %) potilaalla HBV DNA-arvot olivat alle määrittäysrajan ja 84 %:lla potilaista ALAT-arvot normalisoituivat viikolla 96. Maksansiirron jälkeen 61/94 (65 %) potilaalla HBV DNA-arvot olivat alle määrittäysrajan viikolla 96 ja 35/45 (78 %) potilaalla viikolla 144 ja 70 %:lla ja 58 %:lla potilaista ALAT-arvot olivat normalisoituneet näillä tutkimuskäynneillä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä suhteessa histologiseen paranemiseen ei tunneta.

Kokemukset potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja lamivudiiniresistentti HBV
Vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja lamivudiiniresistentti HBV (n=58), 48 viikon lamivudiinihoito ei laskenut lähtötason mediaani HBV DNA:ta. 48 viikon 10 mg adefoviiridipivoksiilihoito yksin tai yhdistettynä lamivudiiniin johti samankaltaiseen merkitsevään laskuun seerumin HBV DNA:n mediaanitasoissa lähtötasoon verrattuna (4,04 log₁₀ kopiota/ml ja 3,59 log₁₀ kopiota/ml). Näiden HBV DNA:ssa todettujen muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kokemukset potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa ja lamivudiiniresistentti HBV
Neljäkymmenellä HBeAg-positiivisella tai HBeAg-negatiivisella potilaalla, joilla oli lamivudiiniresistentti HBV ja maksan vajaatoiminta ja jotka saivat 100 mg lamivudiinia, 52 viikon

10 mg adefoviiridipivoksiililäsäyksen tuoma HBV DNA:n mediaanilasku oli 4,6 log₁₀ kopiota/ml. Myös maksan toiminta parani vuoden hoidon jälkeen.

Kokemukset potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja lamivudiiniresistentti HBV

Avoimessa tutkimuksessa 35 potilaalla, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja lamivudiiniresistentti HBV ja samanaikainen HIV-infektio, jatkohoito 10 mg adefoviiridipivoksiililla laski seerumin HBV DNA- ja ALAT-tasoja progressiivisesti 144 viikon hoidon aikana.

Toisessa avoimessa yksihaaraisessa tutkimuksessa 10 mg adefoviiridipivoksiilia ja pegyloitua interferoni alfa 2a:ta lisättiin sen hetkiseen lamivudiinihoitoon 18 potilaalla, joilla oli samanaikainen HIV-/HBV-infektio ja lamivudiiniresistentti HBV. Kaikki potilaat olivat HBeAg-positiivisia ja heidän keskimääräinen (mediaani) CD4-solunääränsä oli 441 solua/mm³ (kenenkään potilaan CD4-solunäärä ei ollut < 200 solua/mm³). Tutkimuksen 48 hoitoviikon aikana seerumin HBV DNA-tasot olivat huomattavasti matalammat kuin tutkimuksen alussa, kun taas ALAT-tasot laskivat progressiivisesti viikosta 12 alkaen. Hoidonaikainen HBV DNA -vaste ei kuitenkaan säilynyt hoidon päätyttyä, sillä kaikilla potilailla HBV DNA nousi uudelleen adefoviiridipivoksiilin ja pegyloidun interferoni alfa 2a:n lopettamisen jälkeen. Kukaan potilaista ei tullut HBsAg- tai HBeAg-negatiiviseksi tutkimuksen aikana. Tutkimus oli kooltaan pieni ja tutkimusasetelmasta puuttui monoterapiahaarat pegyloidulla interferoni alfa 2a:lla ja adefoviirilla. Näistä syistä ei ole mahdollista tehdä varmoja johtopäätöksiä parhaasta hoitomuodosta HIV- ja HBV-koinfektioituneilla potilailla, joilla on lamivudiiniresistentti HBV.

Kliininen resistenssi potilailla, jotka saivat adefoviiridipivoksiilia monoterapiana ja yhdistettynä lamivudiiniin

Useissa kliinisissä tutkimuksissa (joissa oli mukana HBeAg-positiivisia ja HBeAg-negatiivisia potilaita, potilaita, joilla ennen maksansiirtoa ja sen jälkeen oli lamivudiiniresistentti HBV ja potilaita, joilla oli samanaikaisesti lamivudiiniresistentti HBV ja HIV-infektio) oli kaikkiaan 629 potilasta. Genotyypianalyysistä tehtiin HBV-isolaateista 379 potilaasta, joita oli hoidettu 48 viikkoa adefoviiridipivoksiililla. Adefoviiri-resistenssiin liittyvää HBV DNA-polymeraasientsyymien mutaatioita ei todettu, kun potilaat oli genotyyppitetty tutkimuksen alussa ja viikolla 48. Resistenssiä tutkittiin vastaavasti 293, 221, 116 ja 64 potilaalla 96, 144, 192 ja 240 viikon adefoviiridipivoksiilihoitoon jälkeen. Kaksi uutta konservoituneen aminohappoposition mutaatiota tunnistettiin HBV:n polymeraasigeenissä (rtN236T ja rtA181V), ja ne aiheuttivat kliinistä resistenssiä adefoviiridipivoksiilille. Kumulatiivinen todennäköisyys, että näitä adefoviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita kehittyi kaikilla adefoviiridipivoksiililla hoidetuilla potilailla, oli 0 % viikolla 48 ja noin 2 %, 7 %, 14 % ja 25 % vastaavasti 96, 144, 192 ja 240 viikon jälkeen.

Kliininen resistenssi monoterapiatutkimuksissa potilailla, jotka eivät saaneet nukleosidejä

Kumulatiivinen todennäköisyys, että adefoviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita kehittyi potilailla, jotka saivat monoterapiana adefoviiridipivoksiilia (HBeAg-negatiivisten tutkimus), oli 0 %, 3 %, 11 %, 18 % ja 29 % vastaavasti viikolla 48, 96, 144, 192 ja 240. Lisäksi adefoviiridipivoksiilin pitkäaikaisresistenssiä (4-5 vuotta) kehittyi merkittävästi vähemmän potilailla, joilla seerumin HBV DNA oli alle määritysrajan (< 1 000 kopiota/ml) viikolla 48 kuin potilailla, joiden seerumin HBV DNA oli yli 1 000 kopiota/ml viikolla 48. HBeAg-positiivisilla potilailla adefoviiri-resistenssiin liittyvien mutaatioiden esiintyvyys oli 3 % (2/65), 17 % (11/65) ja 20 % (13/65) vastaavasti 135, 189 ja 235 viikon mediaanialtistuksen jälkeen.

Kliininen resistenssi tutkimuksissa, joissa adefoviiridipivoksiili lisättiin lamivudiinihoitoon lamivudiiniresistenteillä potilailla

Avoimessa tutkimuksessa potilailla, joilla ennen maksansiirtoa ja maksansiirron jälkeen todettiin kliinisiä viitteitä lamivudiiniresistentistä HBV:stä, ei todettu adefoviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita viikolla 48. Jopa 3 vuoden altistuksen jälkeen adefoviiridipivoksiili-resistenssiä ei kehittynyt yhdelläkään potilaalla, joka oli saanut sekä adefoviiridipivoksiilia että lamivudiinia. Neljällä lamivudiinihoidon keskeyttäneellä potilaalla kuitenkin kehittyi rtN236T-mutaatio adefoviiridipivoksiilimonoterapian aikana ja seerumin HBV kohosi jälleen kaikilla.

Käytettävissä olevan *in vitro* ja *in vivo* -tiedon mukaan lamivudiini tehoaa adefoviiri-resistenssiin liittyvään rtN236T:n mutaatiota ilmentävään HBV:een. Alustava kliininen tieto viittaa siihen, että adefoviiri-resistenssiin liittyvä rtA181V:n mutaatio voi ilmentää heikentyntä lamivudiiniherkkyyttä ja että lamivudiiniin liittyvä rtA181T:n mutaatio voi ilmentää heikentyntä adefoviiridipivoksiiliherkkyyttä.

Pediatriset potilaat

0,25 mg/kg-10 mg adefoviiridipivoksiilin päivittäisannoksen tehoa ja turvallisuutta lapsilla (ikä 2- < 18 vuotta) tutkittiin satunnaistetussa lumelääkevertailututkimuksessa kaksoissokkometelmällä 173 pediatrisella potilaalla (115 sai adefoviiridipivoksiilia, 58 sai lumelääkettä), joilla oli HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B, seerumin ALAT-arvot $\geq 1,5$ x normaalin yläraja (ULN) ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa. Viikolla 48, 2-11-vuotiaiden lasten joukossa, lumelääkehaaran ja adefoviiridipivoksiilihaaran välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja niiden potilaiden osuudessa, jotka saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman, seerumin HBV DNA-arvon < 1 000 kopiota/ml ja normaalit ALAT-arvot. Nuorten ryhmässä (n=83) (ikä 12- < 18 vuotta) merkittävästi useampi adefoviiridipivoksiililla hoidettu potilas saavutti ensisijaisen tehon päätetapahtuman ja seerumin HBV DNA-arvo laski merkittävästi (23 %) lumelääkittyihin potilaisiin (0 %) verrattuna. Niiden henkilöiden osuus, jotka saavuttivat HBeAg-serokonversion viikolla 48, oli kuitenkin samanlainen (11 %) nuorten potilaiden lumelääkehaarassa ja 10 mg adefoviiridipivoksiilihaarassa.

Adefoviiridipivoksiilin turvallisuusprofiili lapsilla oli yleisesti ottaen yhdenmukainen aikuispotilailla tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Merkkejä vähentyneestä ruokahalusta ja/tai ruoansyönnistä havaittiin kuitenkin suuremmissa määrin adefoviirihaarassa verrattuna lumelääkehaaraan. Viikolla 48 ja 96 painon ja BMI:n Z-pisteiden keskimääräisillä muutoksilla lähtötasosta oli taipumusta pienentyä adefoviiridipivoksiililla hoidetuilla potilailla. Viikolla 48 kaikille lumelääkittyille henkilöille, joilla ei havaittu HBeAg- tai HBsAg-serokonversiota, sekä kaikille adefoviiridipivoksiililla hoidetuille henkilöille tarjottiin mahdollisuus saada adefoviiridipivoksiilia avoimessa tutkimuksessa viikosta 49 viikkoon 240. Maksan tilan tilapäistä huononemista raportoitiin runsaasti (30 %) adefoviiridipivoksiilin käytön lopettamisen jälkeen 3 vuotta kestäneen avoimen tutkimuksen aikana. Lisäksi niiden muutaman potilaan, jotka käyttivät lääkevalmistetta viikolla 240 (n=12), BMI:n Z-pisteet olivat alemmat kuin samanikäisillä ja samaa sukupuolta olevilla henkilöillä yleensä. Hyvin harvoille potilaille kehittyi adefoviiriin liittyviä mutaatioita 5 vuoden aikana. Viikon 96 jälkeen lääkevalmisteita käyttävien potilaiden määrä oli kuitenkin rajallinen. Käytettävissä olevien kliinisten tietojen rajallisuuden vuoksi ei ole mahdollista tehdä lopullisia johtopäätöksiä adefoviirihoidon hyöty/riski-suhteesta lapsilla, joilla on krooninen hepatiitti B (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Adefoviiridipivoksiili on vaikuttavan aineen adefoviirin dipivaloyylioksimetyyliesteresiaste, asyklinen nukleotidianalogi, joka kulkeutuu aktiivisesti soluihin, joissa isäntäentsyymit muuttavat sen adefoviiridifosfaatiksi.

Imeytyminen

Suun kautta annetun 10 mg adefoviiridipivoksiiliannoksen adefoviirin biologinen hyötyosuus on 59 %. Suun kautta annetun 10 mg adefoviiridipivoksiilin kerta-annoksen jälkeen potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B, seerumin mediaani (vaihteluväli) huippupitoisuus (C_{max}) saavutettiin 1,75 tunnissa (0,58-4,0 h). Mediaanit C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ -arvot olivat vastaavasti 16,70 (9,66-30,56) ng/ml ja 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. 10 mg adefoviiridipivoksiilin nauttiminen rasvaisen aterian kanssa ei vaikuttanut adefoviirin systeemiseen altistukseen. T_{max} -arvo pitkittyi kahdella tunnilla.

Jakautuminen

Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että adefoviiridipivoksiilin suun kautta tapahtuvan annostuksen jälkeen adefoviiri jakautuu useimpiin kudoksiin ja pitoisuudet ovat korkeimmat munuaisissa, maksassa ja suolistossa. Adefoviirin *in vitro* sitoutuminen ihmisen plasman tai seerumin proteiineihin on ≤ 4 % adefoviirin pitoisuusvälillä 0,1-25 $\mu\text{g/ml}$. Vakaan tilan jakautumistilavuus suonensisäisen 1,0 tai 3,0 mg/kg/vrk annostuksen jälkeen on vastaavasti 392 ± 75 ja 352 ± 9 ml/kg.

Biotransformaatio

Suun kautta annosteltuna adefoviiridipivoksiili muuttuu nopeasti adefoviiriksi. *In vivo* annoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla (> 4 000-kertaiset) adefoviiri ei estänyt ihmisen CYP450 isoentsyymejä CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4. Näiden *in vitro* tutkimusten ja adefoviirin tunnetun poistumisreitit perusteella CYP450-välitteisten yhteisvaikutusten mahdollisuus adefoviirin ja muiden lääkevalmisteiden kanssa on pieni.

Eliminaatio

Adefoviiri erittyy munuaisten kautta suodattamalla munuaiskerästä ja aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Adefoviirin mediaani (minimi-maksimi) munuaispuhdistuma henkilöillä, joiden munuaisten toiminta on normaali ($Cl_{cr} > 80$ ml/min), on 211 ml/min (172-316 ml/min) eli noin kaksi kertaa laskettu kreatiniinipuhdistuma (Cockroft-Gault-menetelmä). 10 mg adefoviiridipivoksiilin toistuvassa annostelussa 45 % annoksesta erittyy virtsaan adefoviirinä 24 tunnissa. Plasman adefoviiripitoisuudet laskivat biekssponentiaalisesti ja loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaikaan mediaani oli 7,22 h (4,72-10,70 h).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Adefoviirin farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen adefoviiridipivoksiilina annosteltuna annosvälillä 10-60 mg. Päivittäin toistuvassa annostelussa adefoviiridipivoksiili 10 mg/vrk ei vaikuttanut adefoviirin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Sukupuoli, ikä ja syntyperä

Adefoviirin farmakokinetiikka oli sama sekä miehillä että naisilla. Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu iäkkäillä. Farmakokineettiset tutkimukset on suoritettu pääasiassa valkoihoisilla potilailla. Nykytiedon mukaan ei ole viitteitä rodullisista eroista farmakokinetiikan suhteen.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Seuraavassa taulukossa ovat adefoviirin farmakokineettisten parametrien keskiarvot (\pm standardipoikkeama) 10 mg adefoviiridipivoksiilin kerta-annoksen jälkeen potilailla, joilla on eriasteista munuaisten toiminnan heikentymistä:

| Munuaisten toimintaluokka | Ei toiminnan heikentymistä | Lievä | Kohtalainen | Vaikea |
|--|----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min) | > 80 (n=7) | 50-80 (n=8) | 30-49 (n=7) | 10-29 (n=10) |
| C_{max} (ng/ml) | 17,8 \pm 3,2 | 22,4 \pm 4,0 | 28,5 \pm 8,6 | 51,6 \pm 10,3 |
| AUC _{0-∞} (ng·h/ml) | 201 \pm 40,8 | 266 \pm 55,7 | 455 \pm 176 | 1240 \pm 629 |
| CL/F (ml/min) | 469 \pm 99,0 | 356 \pm 85,6 | 237 \pm 118 | 91,7 \pm 51,3 |
| CL _{renal} (ml/min) | 231 \pm 48,9 | 148 \pm 39,3 | 83,9 \pm 27,5 | 37,0 \pm 18,4 |

Noin 35 % adefoviiriannoksesta poistui neljän tunnin hemodialyysillä. Peritoneaaldialyysin vaikutusta adefoviirin poistumiseen ei ole tutkittu.

10 mg adefoviiridipivoksiilin annosväliä suositellaan muutettavaksi potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30-49 ml/min. Adefoviiridipivoksiilia ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai potilaille, jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset ominaisuudet olivat samat potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja terveillä tutkittavilla (ks. kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Adefoviiridipivoksiilin farmakokinetiikkaa tutkittiin tehoa ja turvallisuutta mitanneessa tutkimuksessa 0,25 mg/kg-10 mg adefoviiridipivoksiilin päivittäisannoksella lapsilla (ikä 2-< 18 vuotta).

Farmakokineettisissä analyysissä huomattiin, että adefoviiripitoisuus oli vertailtavissa kolmen ikäryhmän kesken, 2-6-vuotiaat (0,3 mg/kg), 7-11 vuotiaat (0,25 mg/kg) ja 12-17-vuotiaat (10 mg) ja kaikki ikäryhmät saavuttivat adefoviiripitoisuuden tavoitearvot (tehoa kuvaavat tulokset, ks. kohta 5.1). Nämä tavoitearvot perustuivat plasman adefoviiripitoisuuksiin aikuispotilailla, joilla oli krooninen hepatiitti B ja tunnetut turvallisuus- ja tehokkuusprofiilit.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Adefoviiridipivoksiilin ensisijainen annosta rajoittava toksinen vaikutus eläimillä (hiiri, rotta ja apina) oli munuaistiehyeiden nefropatia, jolle olivat ominaisia histologiset muutokset ja/tai kohonneet veren ureatyyppi ja seerumin kreatiniinipitoisuus. Nefrotoksisuutta on todettu eläimillä ihmisille suositellulla 10 mg/vrk hoitoannoksella saavutetusta vähintään 3-10 kertaa korkeammilla systeemisillä altistuksilla.

Urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei todettu mitään vaikutuksia rotilla, eikä sikiötoksisuutta tai teratogeenisyyttä esiintynyt rotilla tai kaneilla, joille oli annettu suun kautta adefoviiridipivoksiilia.

Sikiötoksisuus ja sikiön epämuodostumat (yleistynyt turvotus, silmämunan painuminen, napatyryä ja sykkyrähäntäisyys) lisääntyivät annosteltaessa tiineenä oleville rotille suonensisäisesti emolle huomattavan toksisia annoksia adefoviiriä (38 kertaa ihmisellä hoitoannoksella saavutettu systeeminen altistus). Noin 12 kertaa ihmisellä hoitoannoksella saavutettu systeeminen altistus ei vaikuttanut kehitykseen.

Adefoviiridipivoksiili oli mutageeninen hiiren lymfoomasolukokeessa *in vitro* (metabolisella aktivoinnilla tai ilman), mutta se ei ollut klastogeeninen hiiren mikrotumakokeessa *in vivo*.

Adefoviiri ei ollut mutageeninen mikrobien mutageenisuuskokeissa *Salmonella typhimurium* (Ames) ja *Escherichia coli*-bakteereilla metabolisella aktivoinnilla ja ilman. Adefoviiri aiheutti kromosomimuutoksia ihmisen ääreisveren imusolukokeessa ilman metabolista aktivointia *in vitro*.

Pitkäaikaisissa karsinogeenisyystutkimuksissa adefoviiridipivoksiilillä rotilla ja hiirillä ei ole todettu hoidosta johtuvaa kasvainten lisääntymistä (noin 10 ja 4 kertaa ihmisellä hoitoannoksella 10 mg/vrk saavutetulla altistuksella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Esigelatinoitu tärkkelys
Kroskarmelloosiinattium
Laktoosimonohydraatti
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Hepsera-valmistetta on saatavissa suurtiheuspolyeteenistä (HDPE) valmistetuissa purkeissa, joissa on lapsiturvallinen korkki. Yksi purkki sisältää 30 tablettia, silikageelikuivausainetta ja kuitupakkausmateriaalia.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 tablettia, ja ulkopakkaus, jossa on 90 (kolme 30 kappaleen purkkia) tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/251/001
EU/1/03/251/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06. maaliskuuta 2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06. maaliskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill Co. Cork
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

| Kuvaus | Määräaika |
|--|----------------------------|
| Myyntiluvan haltija sitoutuu varmistamaan jatkuvan arvioinnin adefoviirin ristiresistenssistä tunnetuille ja uusille nukleosidianalogeille ja nukleotidianalogeille sekä toimittamaan raportteja näistä arvioinneista uusien tietojen tullessa käyttöön. Adefoviirin sekä lisäksi annetun lamivudiinin ja adefoviirin osuudesta HBV-hoitostrategiassa tulisi keskustella säännöllisesti uusien tietojen valossa. | Tietojen tullessa käyttöön |

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAKKAUKSEN JA PURKIN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hepsera 10 mg tabletit
adefoviiridipivoksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg adefoviiridipivoksiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia, ks. pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia
90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/251/001 30 tablettia
EU/1/03/251/002 90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Hepsera
[vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Hepsera 10 mg tabletit adefoviiridipivoksiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Hepsera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Hepsera-valmistetta
3. Miten Hepsera-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hepsera-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Hepsera on ja mihin sitä käytetään

Mitä Hepsera on

Hepsera-valmisteen vaikuttava aine on adefoviiridipivoksiili, ja se kuuluu antiviraalisten lääkkeiden ryhmään.

Mihin sitä käytetään

Hepsera-valmistetta käytetään kroonisen hepatiitti B -virus (HBV)-infektion hoitoon aikuisilla. Hepatiitti B -virusinfektio johtaa maksan vahingoittumiseen. Hepsera vähentää elimistössäsi olevan viruksen määrää, ja sen on todettu vähentävän maksavauriota.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Hepsera-valmistetta

Älä ota Hepsera-valmistetta

- **Jos olet allerginen** adefoviirille, adefoviiridipivoksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **Kerro välittömästi lääkärille** jos voit olla allerginen adefoviirille, adefoviiridipivoksiilille tai Hepsera-valmisteen jollekin muulle aineelle.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Hepsera-valmistetta.

- **Kerro lääkärille, jos sinulla on aiemmin ollut munuaissairaus** tai jos tutkimukset ovat viitanneet munuaisvaivaan. Hepsera voi vaikuttaa munuaistesi toimintaan. Tämä riski kasvaa, jos käytät Hepsera-valmistetta pitkään. Lääkärin tulisi määrätä tutkimuksia tarkistaakseen, että munuaisesi ja maksasi toimivat kunnolla ennen hoitoa ja hoidon aikana. Tuloksista riippuen lääkäri saattaa muuttaa Hepsera-valmisteen annosväliä.
- Jos olet yli 65-vuotias, lääkäri saattaa tarkkailla terveydentilaasi huolellisemmin.

- **Älä keskeytä Hepsera-valmisteen ottamista** ilman lääkärin määräystä.
- **Kerro lääkärille välittömästi lopetettuasi Hepsera-hoidon**, mikäli huomaat hoidon päätyttyä uusia tai epätavallisia oireita tai mikäli oireet pahenevat. Hepatiitin pahenemiseen viittaavia oireita tai veriarvoja on todettu joillakin potilailla Hepsera-hoidon lopettamisen jälkeen. On parasta, että lääkäri tarkkailee terveydentilaasi Hepsera-hoidon lopettamisen jälkeen. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon jälkeen.
- **Aloitettuasi Hepsera-hoidon:**
 - **tarkkaile mahdollisia laktaattiasidoosin oireita** – ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset.
 - **lääkärin tulee kolmen kuukauden välein tehtävillä verikokeilla valvoa**, että lääke pitää kroonisen hepatiitti B -infektion kurissa.
- **Varo tartuttamasta muita henkilöitä.** Koska Hepsera ei vähennä HBV:n tartuntariskiä sukupuoli-iteitse tai veriteitse, asianmukaisia varotoimia on jatkettava tartunnan välttämiseksi. Suojaava rokote on saatavilla HBV-tartuntariskille altistuvilla.
- Jos olet HIV-positiivinen, tämä lääke ei hoida HIV-infektiosi.

Lapset ja nuoret

- **Älä käytä Hepsera-valmistetta lapsilla** tai alle 18-vuotiailla nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Hepsera

- Älä ota Hepsera-valmistetta, jos otat tenofoviiriä sisältäviä lääkkeitä.
- **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä ja rohdosvalmisteita, joita lääkäri ei ole määrännyt.
- **On erityisen tärkeää kertoa lääkärille**, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt joitakin seuraavista lääkkeistä, jotka voivat vahingoittaa munuaisiasi tai saada aikaan yhteisvaikutuksia Hepsera-valmisteen kanssa:
 - vankomysiini ja aminoglykosidit, joita käytetään bakteeri-infektioihin
 - amfoterisiini B, jota käytetään sieni-infektioihin
 - foskarnetti, sidofoviiri ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatti, joita käytetään virusinfektioihin
 - pentamidiini, jota käytetään muun tyyppisiin infektioihin.

Hepsera ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Hepserä voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman (ks. kohta 3).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Kerro lääkärille välittömästi, jos olet raskaana** tai suunnittelet raskautta. Hepsera-valmisteen raskaudenaikaisen käytön turvallisuudesta ei ole tietoa.
- Hepsera-valmistetta käyttävien hedelmällisessä iässä olevien naisten on **käytettävä tehokasta ehkäisyä** raskauden välttämiseksi.

- **Älä imetä Hepsera-hoidon aikana.** Tämän lääkkeen vaikuttavan aineen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Hepsera-valmisteen ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää työvälineitä tai koneita.

Hepsera sisältää laktoosia

Jos sinulla on laktoosi-intoleranssi tai jos sinulle on kerrottu, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen Hepsera-valmisteen ottamista.

Hepsera sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Hepsera-valmistettä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt, varmistaaksesi, että lääkehoitosi on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Suositeltu annos on yksi 10 mg tabletti kerran vuorokaudessa suun kautta ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Potilaille, joilla on **munuaisongelmia, annos voi olla eri.**

Jos otat enemmän Hepsera-valmistettä kuin sinun pitäisi

Jos vahingossa otat enemmän Hepsera-tabletteja kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Hepsera-valmistettä

On tärkeää, ettet unohda yhtään annosta.

- **Jos unohdat ottaa Hepsera-annoksen,** ota se niin pian kuin voit ja seuraava annos sen jälkeen normaaliin aikaan.
- **Jos seuraavan annoksen aika on lähellä,** älä ota unohtamaasi annosta. Odota ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin (kahta annosta lähes samaan aikaan).
- **Jos voit pahoin (oksennat) tunnin sisällä Hepsera-valmisteen otosta,** ota toinen tabletti. Sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia, jos voit pahoin yli tunnin kuluttua Hepsera-valmisteen otosta.

Jos lopetat Hepsera-valmisteen oton

- **Kerro lääkärille välittömästi,** mikäli huomaat hoidon lopettamisen jälkeen **uusia** tai epätavallisia oireita tai mikäli oireet pahenevat. Lisätietoja, ks. kohta 2.
- **Älä keskeytä Hepsera-valmisteen ottamista** ilman lääkärin määräystä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta)

- **Laktaattiasidoosi on vakava, mutta hyvin harvinainen Hepsera-hoidon haittavaikutus.** Se voi aiheuttaa liian korkean maitohappotason veressä ja maksan suurenemista. Laktaattiasidoosia esiintyy useammin naisilla ja erityisesti, jos he ovat hyvin ylipainoisia. Sitä saattaa myös esiintyä maksasairautta sairastavilla henkilöillä.

Joitakin laktaattiasidoosin oireita ovat:

- pahoinvointi ja oksentelu
- vatsakipu.

→**Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin**, jos sinulla esiintyy joitakin näistä oireista. Oireet ovat samat kuin jotkut Hepsera-valmisteen yleisistä haittavaikutuksista. Jos sinulla esiintyy jokin niistä, se ei todennäköisesti ole vakavaa, mutta sinut on tutkittava. Lääkäri tutkii sinut säännöllisesti Hepsera-hoidon aikana.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- munuaisten tubulussolujen vaurioituminen.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- pahoinvointi
- ripuli
- ruoansulatusongelmat, joihin liittyy ilmavaivoja tai vatsavaivoja aterioiden jälkeen
- vatsakipu
- munuaisongelmiin viittaavat veriarvot.

→Kerro lääkäriille tai apteekkiin, mikäli jokin näistä huolettaa sinua.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- heikotus.

→Kerro lääkäriille, mikäli tämä huolettaa sinua.

Haittavaikutukset maksansiirtoa odottavilla tai maksansiirron läpikäyneillä potilailla

Joillakin potilailla on todettu:

- ihottumaa ja kutinaa - yleinen
- pahoinvointia tai oksentelua - yleinen

- munuaisten vajaatoimintaa - yleinen
 - munuaisongelmia - hyvin yleinen
- Kerro lääkärille tai apteekkiin, mikäli jokin näistä huolettaa sinua.
- Kokeet voivat myös osoittaa veren fosfaattiarvojen laskua (yleinen) tai kreatiniiniarvojen nousua (hyvin yleinen).

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- munuaisten vajaatoiminta
- munuaisongelmat saattavat johtaa luiden pehmenemiseen (mikä aiheuttaa luukipua ja johtaa joskus murtumiin) sekä lihaskipuun tai -heikkouteen
- haimatulehdus (pankreatiitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Hepsera-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hepsera sisältää

- Hepsera-valmisteen vaikuttava aine on adefoviiridipivoksiili. Yksi tabletti sisältää 10 mg adefoviiridipivoksiilia.
- Muut aineet ovat: esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, talkki ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Hepsera 10 mg tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai melkein valkoisia tabletteja. Tablettien yhdelle puolelle on kaiverrettu ”GILEAD” ja ”10” ja toisella puolella on tyylitelty kuva maksasta. Hepsera 10 mg tabletit ovat 30 tabletin purkissa, jotka sisältävät lisäksi silikageelikuivausainetta. Silikageelikuivausaine on joko erillisessä pussissa tai pienessä säiliössä eikä sitä saa niellä.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 tablettia, ja ulkopakkaus, jossa on 90 (kolme 30 kappaleen purkkia) tablettia. Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkauseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.